



اختلال چربی‌های خون

دکتر مجتبی سرکندی

نگه داشت. این تلاش‌ها با حصول درک صحیح از چگونگی تشکیل، انتقال و مصرف چربی‌ها در بدن، نحوه اختلال این فرآیندها و چگونگی تغییر فرایندهای مختل شده توسط دارو آغاز می‌گردد. کلسترول، تری‌گلیسیریدها و فسفولیپیدها در مرکز این فرآیندها وجود دارند. درپاتوژنز آترواسکلروز کلسترول نقش اصلی را بازی می‌کند. کلسترول یک الکل طبیعی می‌باشد که برای زندگی حیاتی است و ملکول پیش‌ساز تشکیل اسیدهای صفراوی (که برای جذب مواد مغذی لازم هستند)، سنتز هورمون‌های استروئیدی (که باعث ایجاد اثرات تنظیمی مهم در بدن می‌شوند) و تشکیل غشاهای سلولی می‌باشد.

سلول‌ها از دو طریق کلسترول مورد نیاز خود را به دست می‌آورند: سنتز داخل سلولی و جذب از

اختلال‌های چربی‌های خون (Dyslipidemias) باعث ایجاد آترواسکلروز (Atherosclerosis) می‌شود که آن نیز به نوبه خود، منجر به بیماری عروقی کرونری قلب (CAD یا CHD) می‌گردد. درمان موفق اختلال چربی‌های خون دوره طبیعی آترواسکلروز را تغییر می‌دهد و از CHD جلوگیری به عمل می‌آورد. اگرچه این امر بسیار ساده به نظر می‌رسد، نکات مهمی در ورای روش‌های جدید کاهش شیوع این بیماری مرگ‌بار وجود دارد. پزشکان و متخصصان علوم بالینی در تلاش هستند تا دریابند که چگونه می‌توان خطر CHD را در بیماران ارزیابی کرد، روش‌های تنظیم چربی خون را بیابند، شدت درمان را با میزان خطر بیمار مقایسه کنند، و درمان‌هایی به کار برند که بتوان چربی خون را تنظیم کرد و آن را در همان سطح

گردش خون.

داخل هر سلول، کلسترول از طریق یک سلسله مراحل بیوشیمیایی سنتز می‌شود. یک مرحله اولیه و مهم در سنتز کلسترول، تبدیل هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) به اسید موالونیک (Mevalonic acid) می‌باشد. آنزیم HMG-CoA ردوکتاز این مرحله را کاتالیز می‌کند. یکی از موثرترین درمان‌هایی که تاکنون برای درمان اختلال چربی‌های خون به کار رفته است (مهارکنندگان HMG-CoA ردوکتاز یا استاتین‌ها) با این آنزیم تداخل پیدا می‌کند و بنابراین، سنتز داخل سلولی کلسترول را کاهش می‌دهد (۱). شاید آنزیم‌های کاتالیتیک دیگر درگیر در سنتز کلسترول مانند HMG-CoA سینتاز و سکوالن سینتاز، به‌عنوان اهدافی برای طراحی داروهای کاهنده سنتز کلسترول در نظر گرفته شوند. مناسبانه، داروهایی که باعث اصلاح این آنزیم می‌شوند، بیشتر منجر به آترواسکلروز می‌گردند. به‌عنوان مثال، دارویی به نام MER29 که در دهه پنجاه قرن بیستم وارد بازار دارویی شد، با یکی از مراحل آخر بیوسنتز کلسترول تداخل پیدا می‌کند و به‌طور موثر تولید کلسترول داخل سلولی را کاهش می‌دهد، اما منجر به تجمع سمی دسموسترول (Desmosterol) و پیش‌سازهای دیگر کلسترول می‌گردد که باعث کاتاراکت و ایسکمی میوکارد می‌شود.

کلسترول داخل سلولی به شکل استریفیه ذخیره می‌شود. کلسترول آزاد از طریق آنزیم استیل کوآنزیم A استیل ترانسفراز (ACAT) به شکل استریفیه تبدیل می‌گردد. ACAT برای استریفیکاسیون و جذب کلسترول روزانه از دستگاه

گوارش نیز لازم است. به لحاظ نظری، مهار این آنزیم باید جذب کلسترول روزانه، ترشح کلسترول از کبد، و حتی جذب و ذخیره کلسترول در گردش در بستر شریانی را کاهش دهد. تاکنون چند مهارکننده ACAT بررسی شده‌اند، این داروها اثر متوسطی بر روی کلسترول پلاسما دارند.

دومین مسیری که از آن طریق، سلول‌ها کلسترول را به دست می‌آورند، جذب آن از گردش خون می‌باشد. منشا این کلسترول کبد است (محلی که کلسترول سنتز می‌شود و از آن‌جا به گردش خون راه می‌یابد). از آن‌جایی که کلسترول و دیگر مواد چرب در آب نامحلول هستند، قبل از ترشح به محیط خون، در سلول‌های کبدی و دستگاه گوارش به شکل ذرات کمپلکس درآورده می‌شوند. این ذرات شامل یک هسته چربی داخلی روغنی حاوی استرهای کلسترول، تری گلیسیریدها و یک پوشش هیدروفیلی خارجی تشکیل شده از فسفولیپیدها و کلسترول استریفیه نشده می‌باشند. پوشش خارجی حاوی حداقل یک پروتئین است که برای تداخل با گیرنده سطح سلول به‌عنوان لیگانند عمل می‌کند. هسته مرکز چربی و پروتئین خارجی باعث می‌شود تا به این ذرات، عنوان لیپوپروتئین (Lipoprotein) اطلاق گردد.

سه نوع عمده لیپوپروتئین که در خون بیماران ناشتا یافته می‌شود، عبارتند از: لیپوپروتئین با چگالی خیلی کم (VLDL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL). این ذرات از نظر اندازه، ترکیب و پروتئین‌های همراه بسیار متفاوت می‌باشند.

برخلاف لیپوپروتئین‌های مذکور که کلسترول

را از کبد به سلول‌های محیطی و یا برعکس انتقال می‌دهند، کیلومیکرون‌ها (Chylomicrons) اسیدهای چرب و کلسترول ناشی از مواد غذایی یا سنتز شده در روده را به کبد منتقل می‌کنند. کیلومیکرون‌ها لیپوپروتئین‌های بزرگ و غنی از تری‌گلیسیرید می‌باشند.

هر لیپوپروتئین حاوی پروتئین‌هایی در سطح خارجی خود هستند که به آن‌ها آپولیپوپروتئین (Apolipoprotein) می‌گویند. این پروتئین‌ها دارای سه نقش می‌باشند:

۱- در ساختار لیپوپروتئین شرکت می‌کنند.
۲- سیستم‌های آنزیمی را فعال می‌سازند.
۳- به گیرنده‌های سلولی متصل می‌شوند.

متابولیسم غیرعادی آپولیپوپروتئین‌ها، حتی در مواجهه با میزان طبیعی کلسترول خون، ممکن است منجر به خطا در فعالیت آنزیمی یا انتقال کلسترول شود و خطر آترواسکلروز را افزایش دهد. از همین رو متخصصان اغلب سطح آپولیپوپروتئین را در بیماران مبتلا به اختلال چربی خون، به ویژه آن‌هایی که سابقه CHD زودرس دارند، به‌طور کامل بررسی می‌کنند. پنج نوع آپولیپوپروتئینی که از لحاظ بالینی بسیار مهم هستند، عبارتند از: A-I، A-II، B-100، C و E.

معمولا ۱۳۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر). اختلال چربی خون آتروژنیک (AGD) در ۲۵ درصد بیماران که اختلال چربی دارند مشاهده می‌گردد. این اختلال با افزایش متوسط تری‌گلیسیرید (۱۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) کاهش میزان کلسترول HDL (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و بالا رفتن نسبتاً زیاد کلسترول LDL مشخص می‌گردد. این بیماران اغلب دارای اضافه وزن، چاقی با افزایش اندازه دور کمر و یا مبتلا به دیابت می‌باشند.

بر اساس مراحل سنتز و انتقال چربی، صدها احتمال برای اختلال عملکرد و ایجاد اختلال در چربی وجود دارد. با این حال، فقط چند نوع از این اختلال‌ها بسیار شایع و مهم می‌باشند که از این موارد می‌توان به افزایش کلسترول خون پلی‌ژنیک (Polygenic hypercholesterolemia) و اختلال چربی خون آتروژنیک

افزایش کلسترول خون خانوادگی (Familial Hypercholesterolemia) اختلال کلاسیک نقص کلیرانس چربی است که به‌صورت غالب و اتوزوم می‌باشد.

محور درمان برای افزایش کلسترول خون رژیم غذایی با میزان کلسترول چربی اشباع شده کم است. رژیم غذایی به‌کار رفته در تغییر سبک زندگی درمانی (TLC) که توسط کمیته NCEP-ATP III توصیه می‌گردد، شامل محدودیت دریافت چربی به

مقدار ۲۵ تا ۳۵ درصد و چربی‌های اشباع شده به میزان کمتر از ۷ درصد کالری‌های مصرفی روزانه و کلسترول رژیم غذایی تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. رژیم مورد استفاده در TLC انعطاف‌پذیر است و بیمار می‌تواند میزان دریافت کربوهیدرات و چربی Monounsaturated را برحسب نیاز تنظیم کند.

برای بیمارانی که توانایی محاسبه مقدار کالری‌های مصرف روزانه را ندارند یا به این کار علاقه‌مند نیستند، دستورهای کلی در مورد مصرف و انتخاب غذاهای با چربی کم و کنترل حجم غذاهای با چربی زیاد ارایه می‌گردد. نکاتی که باید به این افراد آموخت، آن است که غذا با چربی یا کلسترول زیاد، به ویژه چربی‌های اشباع شده، کمتر مصرف گردد و به جای چربی‌های اشباع شده از چربی‌های monounsaturated و روغن ماهی استفاده شود. از آنجایی که رژیم غذایی مناسب و فعالیت ورزشی سبب بهبود اندک وضعیت کلسترول LDL خون می‌گردد، این روش به تنهایی در اکثر مواقع نمی‌تواند موفق باشد و در این شرایط، باید از داروهای کاهنده چربی خون استفاده کرد. پیش از آغاز درمان باید بررسی‌های آزمایشگاهی برای تعیین کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و TG بر روی بیمار صورت می‌پذیرد. براساس دستورالعمل کمیته اجرایی NCEP-ATP III، اهداف پیش‌گیری اولیه رساندن کلسترول LDL به کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و کلسترول تام به کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر می‌باشد و ارزیابی عوامل خطرناک علاوه بر LDL-C، یکی از بخش‌های اصلی فرآیند تصمیم‌گیری را تشکیل می‌دهد. برخی از عوامل

خطرناک عبارتند از:

- ۱ - سیگار کشیدن
 - ۲ - هیپرتانسیون (فشار خون بیش از ۱۴۰ بر ۹۰ میلی‌متر جیوه یا استفاده از داروهای کاهنده فشار خون)
 - ۳ - کلسترول HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
 - ۴ - سابقه خانوادگی CHD زودرس
 - ۵ - سن (مردان کمتر یا مساوی با ۴۵ سال و زنان کوچک‌تر یا مساوی با ۵۵ سال)
- در افرادی که که کمتر از دو عامل خطرناک دارند تعدیل روش زندگی به تنهایی و انجام آزمون‌ها به منظور ارزیابی و پی‌گیری مورد استفاده قرار می‌گیرد. البته، به شرط آن که کلسترول LDL کمتر از ۱۶۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد. در این افراد چنانچه LDL-C به ۱۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برسد یا از آن فراتر رود، نیاز به درمان وجود دارد.
- در افرادی که دارای دو یا چند عامل خطرناک هستند، اگر میزان کلسترول LDL در حدود ۱۶۰-۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد، نیاز به درمان دارویی است.
- معیارهای NCEP-ATP III در مورد افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری یا کسانی که از لحاظ عوامل خطرناک در حد بیماری عروق کرونری قرار دارند، از شدت بیشتری برخوردار است و در صورتی که LDL-C بیش از ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد باید از دارو استفاده کرد (۲).
- قویترین داروهای کاهنده کلسترول متعلق به گروه استاتین‌ها (Statins) می‌باشند. داروهای این گروه به لحاظ ساختمانی شبیه به هیدروکسی

در حالی که سطح خونی استاتین‌ها به هنگام مصرف مهارکنندگان سیتوکروم P450 مانند آمیودارون سیکلوسپورین و دیلتیازم افزایش پیدا می‌کند. عوامل ذاتی یا ژنتیک مسؤوَل تنوع‌های بین افراد هستند (زمانی که عوامل خارجی به حداقل رسیده باشند). در یک کارآزمایی گسترده با ۸۰ میلی‌گرم سیمواستاتین، میزان کاهش میانگین کلسترول LDL، ۴۶ درصد بود اما در ۵ درصد این میزان به ۶۷-۶۳ درصد و در ۵ درصد دیگر به ۲۳-۲۰ درصد می‌رسید. از سوی دیگر، در تعداد کمی از افراد مبتلا به افزایش کلسترول خون پاسخ ضعیف به دارو تا یک سال پس از مصرف مشاهده می‌گردد که این امر مربوط به القای سیتوکروم P450 نیست و بیشتر مربوط به افزایش جبرانی HMG-CoA ردوکتاز می‌باشد.

بیشترین میزان کاهندگی کلسترول مربوط به روسواستاتین می‌باشد و پس از آن به ترتیب آتورواستاتین، سیمواستاتین، لوواستاتین، پراواستاتین و فلوواستاتین قرار دارند. با توجه به شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی که بیانگر تقلیل CHD در اثر کاهش کلسترول LDL می‌باشند تمایل به تجویز دوزهای بالای این داروها وجود دارد و بنابراین، اختلاف آن‌ها در کاهندگی میزان کلسترول زیاد مشخص نیست. مصرف استاتین‌ها به هنگام عصر باعث اثربخشی بیشتر آن‌ها می‌شود زیرا بر افزایش بیوستنز کلسترول داخلی به هنگام شب منطبق است. آتورواستاتین و روسواستاتین را به خاطر نیمه‌عمر بالاتر و قدرت بیشتر کاهندگی کلسترول LDL، می‌توان در هر موقع از روز تجویز کرد. هنگامی که استاتین‌ها دو بار در روز مصرف

متیل گلوکاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) هستند. از این گروه، هفت دارو در بازار جهانی وجود دارند که عبارتند از: آتورواستاتین (Atorvastatin) سربواستاتین (Cerivastatin)، فلوواستاتین (Fluvastatin)، لوواستاتین (Lovastatin) پراواستاتین (Peravastatin)، روسواستاتین (Rosuvastatin) و سیمواستاتین (Simvastatin) ولی در بازار دارویی ایران فقط آتورواستاتین و سیمواستاتین موجود می‌باشد.

کاهش کلسترول LDL با دوز اولیه این داروها در حدود ۲۰-۴۰ و با حداکثر دوز آن‌ها، ۶۰-۳۵ درصد است. یک بررسی جامع‌نگر بر روی ۵ داروی مهم استاتین نشان داد که به‌طور کلی میزان کلسترول ۲۸ درصد کاهش پیدا می‌کند و این امر منجر به کاهش ۳۱ درصدی عوارض ناشی از CHD می‌گردد. استاتین‌ها توانایی تقلیل تری‌گلیسیریدها به میزان ۴۵-۱۵ درصد و افزایش کلسترول HDL به مقدار ۵ تا ۸ درصد را نیز دارا می‌باشند. حداقل مقدار مصرف این داروها باعث کاهش اساسی در میزان کلسترول LDL می‌شود و دو برابر کردن مقدار مصرف روزانه باعث تقلیل اضافی به مقدار ۷-۶ درصد می‌گردد.

تنوع پاسخ به استاتین‌ها در بین افراد گوناگون معمولاً به خاطر عوامل خارجی مانند مصرف نامنظم، زمان مصرف دارو طی روز و مصرف هم‌زمان داروها می‌باشند. استاتین‌ها، به غیر از پراواستاتین، از طریق سیتوکروم P450 3A4 یا 2C9 متابولیزه می‌شوند. اثر کاهندگی کلسترول استاتین‌ها با القاکنندگان سیتوکروم P450 مثل کاربامازپین، فنی‌توین، ریفامپیسین تقلیل می‌یابد

گردند، اثر کاهندگی کلسترول LDL در آن‌ها نسبت به زمانی که یک بار در روز تجویز می‌شوند، اندکی بیشتر است (۲ تا ۴ درصد) اما این تفاوت به اندازه کافی بزرگ نیست تا باعث اختلاف بالینی شود. فراهم زیستی لوواستاتین با مصرف غذا بهبود می‌یابد. بنابراین، توصیه می‌شود که با عصرانه مصرف گردد.

کارآزمایی‌های بالینی بیانگر آن هستند که استاتین‌ها مرگ ناشی از CHD، انفارکتوس غیرکشنده و پارگی عروق مغزی را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهند.

استاتین‌ها آنزیم مسؤوّل تبدیل HMG-CoA به موالونات را به صورت رقابتی مهار می‌کنند. این مرحله کنترل‌کننده سرعت در مراحل اولیه مسیر بیوسنتز کلسترول قرار دارد. کاهش کلسترول سلول‌های کبدی باعث ایجاد افزایش پروتئین‌های گیرنده LDL می‌شود و بنابراین، کلیرانس LDL گردش خون را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد اثرات کاهنده تری‌گلیسیرید از دو طریق به وجود می‌آید: افزایش کلیرانس VLDL از سیستم گردش خون (افزایش تعداد گیرنده‌های LDL) و کاهش ترشح VLDL از کبد.

تمام استاتین‌ها توانایی کاهش میزان تری‌گلیسیرید را دارا می‌باشند، با این حال اثر کاهندگی تری‌گلیسیرید آن‌ها وابسته به اثر کاهندگی کلسترول LDL است. بنابراین استاتین‌هایی که اثر کاهندگی بیشتری بر کلسترول LDL دارا هستند، می‌توانند میزان تری‌گلیسیرید را بیشتر تقلیل دهند (۳، ۴).

سیمواستاتین یک پیش‌داروی غیر فعال است که

در کبد به متابولیت اصلی و فعالش، بتاهیدروکسی اسید هیدرولیز می‌شود. این متابولیت یک مهارکننده رقابتی قوی و برگشت‌پذیر ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوکاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز است. این آنزیم مسؤوّل تبدیل HMG-CoA به موالونیک اسید (Mevalonic acid) - مرحله کنترل‌کننده سرعت در مراحل اولیه مسیر بیوسنتز کلسترول - می‌باشد. پس از مهار فعالیت HMG-CoA ردوکتاز، تعداد گیرنده‌های LDL بر روی سلول‌های کبدی زیاد می‌شوند که این منجر به افزایش برداشت LDL-C از پلاسما، کاتابولیسم آن و کاهش سطح کلسترول تام سرمی می‌گردد. سیمواستاتین باعث تقلیل میزان کلسترول VLDL و در نتیجه تشکیل LDL از VLDL، کاهش تری‌گلیسیریدها و افزایش HDL-C می‌شود.

در مطالعه اسکاندیناوی در مورد سیمواستاتین، اثر درمان با این دارو بر روی میزان مرگ در ۴,۴۴۴ فرد مبتلا به بیماری عروق کرونری با میزان کلسترول پایه ۳۰۹-۲۱۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بررسی شد. این تحقیق به صورت دوسوکور چند مرکزی کنترل شده با دارونما بود. بیماران براساس استانداردهای مراقبت شامل رژیم غذایی و مصرف روزانه ۴۰-۲۰ میلی‌گرم سیمواستاتین (۲,۲۲۱ نفر دارو دریافت می‌کردند) یا دارونما (۲,۲۲۳ نفر) برای مدت میانگین ۵/۴ سال مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از شش هفته درمان با سیمواستاتین، میانگین تغییرات LDL-C، TG، و HDL-C به ترتیب ۳۹، ۱۹ و ۶ درصد بودند. پس از پایان دوره مطالعه درمان با این دارو، میانگین کاهش در کلسترول، LDL-C و TG عبارت بودند از: ۲۵، ۳۵ و ۱۰ درصد. میزان

تنفسی میتوکندری، می‌باشد. مصرف ۴۰ میلی‌گرم سیمواستاتین در روز، میزان موالونات پلازما را ۴۹ درصد کاهش می‌دهد. عارضه جانبی اصلی استاتین‌ها، میوپاتی سمی است که احتمالاً مربوط به اختلال عمل میتوکندری می‌باشد (۵). اگرچه برخی از صاحب‌نظران اعتقاد دارند که اثرات سرکوب‌گر سیستم ایمنی استاتین‌ها که در افراد دریافت‌کننده پیوند اعضا مشاهده گردیده می‌تواند بیانگر نوعی مکانیسم برای کاهش میزان مرگ قلبی - عروقی این داروها باشد، شواهد هنوز ناکافی است و جای بحث و جدل زیادی در این زمینه وجود دارد.

افزایش HDL-C در این مدت نیز ۸ درصد می‌باشد. سیمو استاتین به صورت معنی‌داری نیاز به بازسازی عروق میوکارد را نیز کاهش می‌دهد.

تحقیق دیگر دوسوکور چند مرکزی کنترل شده با دارونما (HPS) به مدت ۵ سال بر روی ۲۰,۵۳۶ بیمار (۱۰,۲۶۹ نفر روزانه ۴۰ میلی‌گرم سیمواستاتین و ۱۰,۲۶۷ نفر دارونما) با میانگین سنی ۶۴ سال (محدوده سنی ۸۰-۴۰ سال) صورت پذیرفت. نتایج حاصل از این تحقیق نیز بیانگر آن بود که میزان مرگ ناشی از بیماری عروق کرونری و تام، انفارکتوس میوکارد غیرکشنده، حمله قلبی و بازسازی عروق به صورت معنی‌داری در دریافت‌کنندگان سیمواستاتین کاهش پیدا می‌کند.

در بیماران مبتلا به دیس‌بتالیپوپروتئینمی (خانوادگی، خانوادگی مختلط و خانوادگی هتروزیگوس) و شکل غیرخانوادگی هیپرکلسترولمی سیمواستاتین کلسترول تام و LDL-C را کاهش می‌دهد. سیمواستاتین با مقدار مصرف روزانه ۴۰-۱۰ میلی‌گرم به صورت وابسته به دوز باعث کاهش LDL-C افزایش یافته و طبیعی به میزان ۴۰-۲۵ درصد و VLDL-C به میزان ۱۵-۱۰ درصد می‌شود. طی درمان با سیمواستاتین آپولیپوپروتئین B و LDL در حال گردش نیز تقلیل می‌یابند. در اثر این تغییرات نسبت کلسترول تام به HDL-C و LDL-C به HDL-C کاهش پیدا می‌کنند.

دوز درمانی سیمواستاتین به صورت کامل از اثر آنزیم HMG-CoA ردوکتاز جلوگیری نمی‌کند و میزان موالونات لازم برای فرآیندهای بیولوژیک تولید می‌شود. موالونات پیش‌ساز ابی‌کینون (Ubiquinone)، ترکیب اصلی برای زنجیره

منابع

1. Linetti A. Fratangeli A. Taverna E. Cholesterol reduction impairs exocytosis of synaptic vesicles. *J Cell Sci* 2010; 123: 595 - 605.
2. Smith SC. Jackson R. Thomas A. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004; 109: 3112 - 3121.
3. Brookes ZLS. McGown CC. Reilly CS. Statins for all: the new premed? *Br J Anaesth* 2009; 103: 99 - 107.
4. Young RP. Hopkins R. Eaton TE. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Postgrad Med J* 2009; 85: 414 - 421.
5. Malvestutto CD. Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 547 - 556.